

Alopecia: pleksgewijze kaalheid vaker bij Downsyndroom



Al eerder schreef ik over huid- en haarproblemen bij mensen met Downsyndroom. De meest duidelijke associatie lijkt te bestaan voor alopecia areata. Een haarprobleem dat in 0,1-1 procent van de personen in de algehele bevolking voorkomt, maar bij 6-9 procent van personen met Downsyndroom gerapporteerd is. Reden genoeg om alopecia areata als eerste dermatologisch probleem wat uitgebreider te bespreken, zodat u het ziektebeeld eerder of beter zal herkennen en om u op de hoogte te brengen van de mogelijkheden er iets aan te doen.

• Käthe Noz, dermatoloog

roiditis (schildklierontsteking), auto-immuun adrenalitis (bijnierschorsontsteking), pernicieuze anemie (bloedar-moede) en diabetes mellitus (suikerziekte) zijn bekende associaties. Ook auto-immuun chronische actieve hepatitis (leverontsteking) is gemeld.

In verschillende genetische studies wordt het familiair voorkomen van AA beschreven, variërend van 10 tot 24 procent. Er is geen duidelijk herkenbare erfelijkheid, maar waarschijnlijk hebben kinderen van patiënten met AA circa 2 procent kans op AA.

Momenteel stellen onderzoekers als werkdiagnose dat naast genetisch bepaalde factoren gelijktijdig andere factoren aanwezig moeten zijn die als het ware de trekker overhalen voor het daadwerkelijk ontwikkelen van AA. Zo is in het verleden stress vaak als factor genoemd bij het ontstaan van AA-plekken, maar tot op heden is nooit wetenschappelijk bewezen dat stress een rol zou spelen. In 2000 werd in een moleculair biologische studie bij 165 patiënten met AA (zonder Downsyndroom) en 510 controlepersonen (de vergelijkingsgroep) gevonden dat bepaalde variaties van het MX1-gen, dat op chromosoom 21 (!) ligt, samenhangt met het ontstaan van AA.

Om AA te ontwikkelen moet iemand twee kopieën van de genvariant hebben. Een persoon met Downsyndroom

Alopecia betekent kaalheid. Areata betekent gebied of pleksgewijs. De letterlijke vertaling van alopecia areata betekent dus pleksgewijze kaalheid. En dat is ook precies wat je bij de betreffende personen ziet. De scherp begrensde kale plekken lijken opeens temidden van een verder normale haardos ontstaan te zijn, doorgaans zonder voorafgaande tekenen van een ontsteking zoals pijn, jeuk of roodheid. Vaak wordt de patiënt door de kapper of familieleden geattendeerd op het bestaan van de plek. Alopecia areata is van alle tijden en werd al in 57 na Chr. door Celsus beschreven. Alhoewel er vooral de laatste jaren erg veel wetenschappelijk onderzoek plaatsvindt, weten we nog steeds niet precies waarom iemand op een bepaald moment een kale plek krijgt en waarom deze zich

(doorgaans spontaan) ook weer herstelt.

AA wordt beschouwd als een auto-immuunziekte. Dat wil zeggen dat bepaalde mechanismen van het afweersysteem die ons beschermen tegen o.a. virussen en bacteriën, zich abusievelijk gericht hebben tegen een bepaald onderdeel van het eigen lichaam (in dit geval de haarzakjes) en daarmee nu juist schade berokkenen. Het komt vaak voor dat verschillende auto-immuunziekten bij eenzelfde persoon worden vastgesteld. Zo wordt alopecia areata vaak gezien in combinatie met vitiligo (witte plekken op de huid als gevolg van het verlies van pigmentcellen), schildklierproblemen en een bepaalde vorm van bloedarmoede.

Bij personen met Downsyndroom worden relatief vaak auto-immuunziekten vastgesteld: Hashimoto's thy-

heeft drie chromosomen 21 en zou dus meer kans hebben op twee kopieën van de genvariant. Dat zou mogelijk verklaren waarom AA vaker voorkomt bij mensen met Downsyndroom in vergelijking met de algemene populatie. Nu dus wachten op een dergelijk onderzoek bij personen met Downsyndroom en AA.

De verschijnselen (klinisch beeld)

Alopecia areata (AA) kan zich op elke leeftijd voordoen. De diagnose wordt echter het vaakst gesteld in de tweede en derde levensdecade en 60 procent van de patiënten heeft al voor het twintigste jaar voor het eerst een kale plek. AA komt even vaak voor bij mannen als bij vrouwen, over de hele wereld. In de VS en in Engeland is AA verantwoordelijk voor 2 procent van de diagnoses bij alle nieuwe dermatologische patiënten.

De karakteristieke lesie is een scherp begrensde ronde of ovale haarloze plek, waarbij de huid zelf ter plaatse geen duidelijke afwijkingen toont. Aan de rand van de plek worden soms 'uitroep-tekenharen' gezien; dit zijn korte afgebroken haren die vlak bij de huid dunner zijn dan aan het uiteinde. De plekken kunnen ontstaan in elk behaard gebied op het lichaam, dus behalve op het behaarde hoofd bijvoorbeeld ook in de baardstreek, de wenkbrauwen of de wimpers.

Het haarverlies kan ongemerkt, maar ook abrupt en opvallend plaatsvinden. Soms is er voorafgaand aan het ontstaan van de plekken sprake van jeuk, branderigheid, pijn of gevoelsstoornissen van de huid. In de kale gebieden kun je nog wel ongepigmenteerde (=witte of grijze) haren terugvinden. Anekdoten over personen die in een nacht grijs geworden zijn, zijn waarschijnlijk terug te voeren op een uitgebreide alopecia areata bij mensen die naast gepigmenteerde haren ook al veel grijze haren hadden. Ook terugkerende haren kunnen in eerste instantie wit of grijs zijn en pas later weer de eigen haarkleur gaan vertonen.

Bijzondere vormen

Diffuse alopecia areata en ophiasis zijn bijzondere vormen van alopecia areata. Bij de diffuse vorm is er niet zozeer sprake van de duidelijke begrensde kale plekken, maar eerder van een verlaagde dichtheid van het haar over het gehele hoofd. Bij ophiasis gaat er een brede band van haren verloren langs de achterste haargrens. Bij AA is er sprake van een gedeeltelijk verlies van (scalp-) haar. Als het behaarde hoofd volledig

kaal is spreekt men van een alopecia totalis. Bij alopecia universalis is er sprake van een volledig verlies van zowel scalp- als lichaamsbehaaring.

Uit de literatuur komt niet duidelijk naar voren of er bij personen met Downsyndroom vaker een bijzondere vorm van AA voorkomt, wel lijken er aanwijzingen te zijn dat het zich vaker tot een uitgebreidere vorm ontwikkelt. Bij patiënten van Carter en Jegasothy (1976) werd bij 19 van de 214 personen met Downsyndroom (bijna 9 procent) de diagnose AA gesteld. Twee van deze 19 personen (zussen) hadden een alopecia universalis, de anderen hadden één tot vier plekken op het behaarde hoofd, soms ook nog in combinatie met kale plekken elders op het lichaam.

Vivier en Munro (1975) bestudeerden een populatie van 1000 personen met Downsyndroom. Zij stelden 60 keer de diagnose AA (6 procent). Opvallend is dat bij 25 van deze 60 patiënten het haarverlies toenam tot een alopecia totalis of universalis aan toe. Volgens deze studie komt bij 42 procent van de personen met Downsyndroom een uitgebreide vorm van AA voor, terwijl in de algemene populatie bij minder dan 5 procent van de patiënten met AA progressie tot alopecia totalis of universalis optreedt.

Nagels

Bij 10-66 procent van de patiënten met AA worden ook afwijkingen gezien in één of meerdere nagels. Deze variëren van streepvorming, verdikte of juist dunnere nagelplaat, schuurpapiernagels, een rood (in plaats van het gewone witte) 'maantje', putjes en verkleuringen tot het loslaten en volledig verliezen van de nagel. De nagelafwijkingen kunnen samenvallen met de perioden van haarverlies, maar hier ook aan



vooraf gaan, of pas optreden als het haar alweer teruggekeerd is.

Met name als de nagelafwijkingen niet samenvallen met het optreden van kale plekken kan ten onrechte de diagnose onychomycose (schimmelnagel) worden vermoed. De behandeling van schimmelnagels bestaat uit het innemen van medicijnen gedurende 3 à 4 maanden. Mijns inzien moet voor het starten van een dergelijke (antischimmel)behandeling de diagnose schimmelnagel altijd bewezen zijn. Dit kan voor een ervaren arts gemakkelijk door een stukje nagel af te knippen, op te lossen in kaliloog en het preparaat vervolgens onder de microscoop te beoordelen.

Diagnose stellen

Voor een ervaren arts is het stellen van de diagnose in klassieke gevallen niet moeilijk en is aanvullend onderzoek niet nodig. Bij de zeldzamere vormen zoals een diffuse AA of als de arts een combinatie van AA met een andere vorm van haarverlies vermoedt, zal er soms wel aanvullend onderzoek moeten worden verricht en dit kan in de vorm van een haarwortelonderzoek (trichogram), bloedonderzoek (bijvoorbeeld om een onderliggende oorzaak van haarverlies op te sporen) of zelfs een huidbiopt (onder plaatselijke verdoving wordt een klein stukje huid afgenomen, waarna de patholoog alle huidlagen op ziekteverschijnselen kan beoordelen).

De vooruitzichten

Het beloop van AA is onvoorspelbaar. Patiënten maken gedurende hun leven meestal meerdere episodes van haarverlies en hergroei mee. Bij de meerderheid van de patiënten is de haargroei in de kale plekken binnen een jaar weer hersteld. 7-10 procent van de mensen kan de ernstige chronische vorm ontwikkelen. Factoren die een aanwijzing kunnen zijn voor een slechte prognose (= het vooruitzicht hoe een ziekte zich zal gaan ontwikkelen) van AA zijn: atopie (= de aanleg voor atopisch eczeem, astma(tische bronchitis) en hooikoorts), de aanwezigheid van andere auto-immuunziekten, het vóórkomen van AA bij familieleden, eerste episode van kale plekken al op jonge leeftijd, nagelafwijkingen, uitgebreid haarverlies en als er sprake is van de ophiasisvorm van AA.

Samenvatting

AA is een auto-immuunziekte die in vergelijking met de algemene populatie

relatief veel voorkomt bij mensen met Downsyndroom. Er zijn aanwijzingen dat varianten op een gen op chromosoom 21 een rol kunnen spelen bij de expressie (=het daadwerkelijk tot uitdrukking komen van een genetisch bepaalde variatie van een bepaalde aandoening) van AA. Als men kritisch wetenschappelijk volgens de heden ten dage geldende regels (evidence based medicine) naar de wetenschappelijke literatuur kijkt kan men tot de volgende conclusies voor de praktijk komen.

De diagnose wordt doorgaans op de klinische blik gesteld, in uitzonderlijke gevallen kan een huidbiopt nodig zijn. Zonder andere bijkomende klachten is aanvullend laboratoriumonderzoek niet nodig. Bij hardnekkige kale plekken met een beperkte diameter kunnen plaatselijke corticosteroidinjecties nuttig zijn, in uitgebreidere gevallen hebben deze vaak geen effect.

Plaatselijke immuuntherapie (diphencyprone) is effectief, maar in Nederland niet in elk ziekenhuis uitvoerbaar. Er is geen plaats voor systemische therapie (dwz pillen of injecties) bij AA. Er moet

aangetekend worden dat deze conclusies op literatuurgegevens over AA in de algemene bevolking gebaseerd zijn. Het zou wellicht nuttig zijn diverse aspecten in het kader van AA te vergelijken bij personen met en zonder Downsyndroom.

Literatuur

Alopecia areata. In: Rook/Wilkinson/Ebling, *Textbook of Dermatology*. Pp 2586-2595. Eds: RH Champion, JL Burton, FJG Ebling. Fifth edition, Oxford, 1992.

Carter MD, Jegasothy BV. *Alopecia areata and Down Syndrome*. Arch Dermatol 112: 1397-1399, 1976.



Dourmishv A, Miteva L, Mitev V, Pramatarov K, Schwartz RA. *Cutaneous aspects of Down syndrome*. Cutis 66:420-424, 2000.

Happle R. *Proposed guidelines for the management of alopecia areata*. Ned Tijdschr Derm Venereol 10, 353-355, 2000.

Hoffmann R, Happle R. *Alopecia areata*. Teil 1: Klinik, ätiologie, Pathogenese. Hautarzt 50: 222-231, 1999.

Hoffmann R, Happle R. *Alopecia areata*. Teil 2: Therapie. Hautarzt 50: 310-315, 1999.

Madani S, Shapiro J. *Alopecia areata update*. J Am Acad Dermatol 42: 549-566, 2000.

McCulloch AJ, Ince PG, Kendall-Taylor P. *Autoimmune chronic active hepatitis in Down's syndrome*. J Med Genet 19: 232-234, 1982.

Tazi-Ahni R, di Giovine FS, McDonagh AJG, Messenger AG, Amadou C, Cox A, Duff GW, Cork MJ. *Structure and polymorphism of the human gene for the interferon-induced p78 protein (MX1): evidence of association with alopecia areata in the Down syndrome region*. Hum Genet 106: 639-645, 2000.

Vivier A, Munro DD. *Alopecia areata, autoimmunity and Down's syndrome*. Br Med J 1, 191-192, 1975.

Behandeling

Omdat de oorzaak van AA nog onbekend is, is er geen behandeling mogelijk die zich op het uitschakelen van de oorzaak richt. Wel is het mogelijk om de ontstekingsreactie in de huid (het plaatselijke afweersysteem) te beïnvloeden en daarmee bijvoorbeeld verdere uitbreiding tegen te gaan. Er is dus tot op heden geen mogelijkheid om iemand van AA te 'genezen' en daarom moet bij de keuze van de behandeling ook altijd een goede afweging worden gemaakt tussen enerzijds de winst die je op de ziekte hoopt te boeken en anderzijds de mogelijke bijwerkingen. Vergeet niet dat de haargroei in de kale plekken zich doorgaans ook spontaan zal kunnen herstellen. Herstel van haargroei is dus niet altijd het gevolg van de toegepaste behandeling maar het natuurlijke beloop van de aandoening. In het kort zal ik aangeven welke behandelingen in het verleden met (wisselend) succes toegepast zijn. Behandelingen voor AA kunnen worden verdeeld in plaatselijke behandelingen (crème, lotion, enz.) en systemische behandelingen (d.w.z. dat er een medicament geslikt moet worden). Als plaatselijke behandeling

zijn vier soorten stoffen toegepast:

1) corticosteroiden (bijnierschors hormonen die ontstekingsremmend werken). Het is inmiddels gebleken dat deze stoffen niet zinvol zijn als zij in de vorm van een lotion of crème worden toegediend (waarschijnlijk omdat ze op deze wijze onvoldoende diep in de huid terechtkomen, terwijl de haarwortels juist laag in de lederhuid zitten). Als de corticosteroiden middels injecties in de kale plek worden aangebracht, hebben zij soms wel degelijk goed effect.

2) Minoxidil lotion (in Nederland onder de merknaam Regaine bekend als een 2 procent lotion) had in verschillende studies bij 20-45 procent van patiënten met AA haargroei tot gevolg, doch alleen bij tweemaal daags de hogere concentratie 5 procent toedienen.

3) Anthraline (ditranol) is een middel dat vroeger veel voor de huidziekte psoriasis werd ingezet. In studies leek het middel bij 20-25 procent van patiënten met AA tot haargroei te leiden, indien een behandelperiode langer dan 24 weken werd volgehouden! De vraag is natuurlijk in hoeverre er in

deze periode sowieso al een spontaan herstel was opgetreden. Bovendien geeft anthraline (soms forse) irritatie en een donkerpaarse verkleuring van de huid. Sinds kort is bovendien het middel niet meer voor de Nederlandse markt beschikbaar.

4) Plaatselijke immuuntherapie met diphencyprone (voluit diphenylcyclopropenone = DPCP). Er wordt met opzet een allergisch eczeem opgewekt voor een stof waar men in het dagelijks leven niet mee in contact zal komen. Dit eczeem moet wekelijks worden onderhouden door het aanbrengen van een zeer lage concentratie DPCP door de behandelarts.

Deze methode is ook werkzaam bij patiënten met alopecia totalis, terwijl de plaatselijke behandelingen genoemd onder 1 t/m 3 alleen bij beperkte AA effect hebben. Bovendien zijn er bij studies met deze behandelmethode patiënten als hun eigen controle gebruikt door aanvankelijk alleen één helft van de scalp te behandelen met DPCP. Eenzijdig op gang komen van de haargroei aan de behandelde kant geeft aan dat dit het gevolg van de behandeling en

niet van spontaan herstel is. Als systemische behandelingen voor AA zijn onderzocht: **1) PUVA-lichttherapie**, waarbij de patiënt voorafgaand aan de behandeling een psoraleen slikt waardoor de huid gevoelig gemaakt wordt voor UVA-licht (driemaal in de week). Psoralenen leiden vaak tot miselijkheid. Als het effect op AA goed blijkt, komt het vaak terug na stoppen van de behandeling. Als lange-termijnbijwerking blijkt PUVA-lichttherapie de kans op het ontwikkelen van huidkanker sterk te verhogen.

2) Systemische toediening van corticosteroiden (bijv. prednison).

3) Systemisch cyclosporine, evenals prednison een geneesmiddel om de algehele afweer te onderdrukken en ontwikkeld voor de transplantatiegeneeskunde. De onder 2 en 3 genoemde middelen hebben beiden een hoog terugkeerpercentage na staken en zouden dan dus langdurig moeten worden ingezet. Vanwege hun ernstige bijwerkingenprofiel en het feit dat de prognose van de AA zelf niet beïnvloed kan worden, is dit echter niet te rechtvaardigen.